SITZUNG VOM 16. JULI 1857.

Eingesendete Abhandlung.

Über eine Vergiftung mit Mitisgrün, nebst einer Reihe chemischer Untersuchungen, die Resorption und Ausscheidung von Arsen und Antimonial-Präparaten betreffend.

Von **Dr. Eduard Schaefer,**
k. k. Professor der Vorbereitungswissenschaften an der medicinisch-chirurgischen Lehranstalt in Gratz.

(Vorgelegt von dem w. M. Herrn Prof. Redtenbacher.)

Ich hatte vor einem Jahre Gelegenheit eine Vergiftung mit Mitisgrün näher zu beobachten, von dieser ausgehend will ich dann eine Reihe chemischer Untersuchungen anschliessen, die ich mit Arsen und Antimonial-Präparaten bezüglich deren Resorption und Ausscheidung aus dem Körper durch verschiedene Secrete unternahm.

Ein vierzehnjähriges Blumenmachermädchen nahm absichtlich ein Loth Mitisgrün ein, wurde von den heftigsten Zufällen ergriffen, und eine halbe Stunde darnach in das Wiener k. k. allgemeine Krankenhaus auf die zweite medicinische Abtheilung gebracht, wo ich als Secundarius diente.

Bei meiner Ankunft stellte sich gerade bei ihr Erbrechen ein, das Erbrochene zeigte einen deutlich grünen Bodensatz. Sie gestand mir, dass sie ein Loth Mitisgrün, welches sie für ihr Geschäft brauchte, absichtlich eingenommen habe. Ich musste der Patientin früher meine Aufmerksamkeit schenken, bevor ich eine nähere chemische Untersuchung des Erbrochenen unternehmen konnte.

Sonstige Symptome, die ich an ihr beobachtete, waren: eingefallene Augen, Zittern der Extremitäten, nebstbei klagte sie über sehr viel Durst, über ein brennendes Gefühl im Halse, über Übelkeit, nachträglich wurde blutig gestriemter Schleim erbrochen, die Magengegend war aufgetrieben, jedes Berühren daselbst verursachte ihr viel Schmerz. Der Puls hatte 132 Schläge in der Minute. Später stellten sich Schmerzen in den Waden ein.

Ich begünstigte für den Augenblick das Erbrechen durch Eingeben einiger Tassen lauwarmen Wassers und schritt dann gleich zur Anwendung des Eisenoxyd-Hydrates, welches ich ihr zu drei Unzen in einem Zeitraume von einer Stunde, anfangs von je fünf zu fünf Minuten einen Esslöffel voll, später in grösseren Intervallen gab.

Die erste Dosis wurde erbrochen, die andern blieben. Nachdem ich mit meiner Aufgabe am Krankenzimmer für den Augenblick fertig war, schritt ich zur Untersuchung des Erbrochenen. Ich bediente mich hierzu der Schneider'schen Methode zur Auffindung des Arsens, die ich auch später bei meinen Untersuchungen mit Vortheil anwandte, so oft ich im Voraus wusste, dass ich es mit Arsen zu thun habe.

Die erbrochenen Massen, die mit Kochsalz und Schwefelsäure durch eine halbe Stunde erhitzt wurden, lieferten sowohl im Vorlageballon, sowie in dem vorgelegten Fläschchen, welches Wasser enthielt, ein Destillat, welches, im Marshi'schen Apparate untersucht, ganz deutliche Arsenspiegel gab, über welche ich bei gelinder Wärme Schwefelwasserstoff-Gas leitete, wodurch sie gelb wurden; in Chlorwasserstoff-Dämpfen verflüchtigten sie sich nicht, während Ammoniakflüssigkeit sie auflöste. Dieser Methode bediente ich mich zur Constatirung jedes Arsenspiegels bei meinen Versuchen. Bei kleineren Spiegeln verliess ich mich auf den Knoblauchgeruch, den sie beim Verjagen im Wasserstoffstrome gaben.

Nach ungefähr zwei Stunden zur Patientin zurückgekehrt, fand ich keine Verschlimmerung.

Weil noch kein Urin gelassen wurde (es war $4^1/_2$ Stunden nach Einnahme des Giftes), so nahm ich Urin mit dem Katheter, untersuchte denselben in einem andern Marshi'schen Apparate, indem ich mich, um das Aufschäumen zu verhindern, einer zollhohen Schichte von Olivenöl bediente, das ich in die Gasentbindungs-Flasche gleich beim Beginne der Wasserstoff-Entwicklung hineingoss.

Ich bekam von hundert C.Cm. Urin einen deutlichen Arsenspiegel.

Ausser einem Kopfweh, welches sich nachträglich dazu gesellte, trat keine Verschlimmerung am ersten Tage mehr ein; an den folgenden Tagen verloren sich alle Symptome, sie bekam am vierten Tage schon Appetit, jedoch beim Genusse von Speisen fühlte sie einen Druck in der Magengegend.

Vom vierten Tage an gab ich ihr ein Diureticum.

Im Urin konnte ich jedoch jeden Tag das Arsen finden, wie lange jedoch die Ausscheidung des Arsens dauerte, kann ich nicht angeben, weil das Mädchen am 9. Tage aus dem Krankenhause vollkommen gesund entlassen wurde.

Ich stellte mir nun die Aufgabe, zu bestimmen, wie viel Arsen in der von dem Mädchen genommenen Quantität Mitisgrün enthalten war, und wie viel Arsen sich in den Föralstoffen der ersten fünf Tage vorfand, um daraus auf die Grösse der Wirksamkeit des Eisenoxyd-Hydrates gegen die arsenige Säure einen Schluss zu ziehen.

Untersuchung des Mitisgrün.

Ich fand in hundert Theilen käuflichen Mitisgrüns:

Kupferoxyd	30·46
arsenige Säure	54·36
Essigsäure	9·13
fremde Beimengungen	6·25
	100·20

folglich war in einem Lothe dieses Mitisgrüns 9·51 Grm. arsenige Säure enthalten.

Die Untersuchung der Föralstoffe.

Sie wurden zuerst getrocknet, gepulvert und, um den Kupfer- und Eisengehalt der Föralstoffe bei der Fällung des Arsens mit Schwefelwasserstoff zu umgehen, in einem grossen geräumigen Ballone mit dem doppelten Gewichte Kochsalz gemengt, mit Schwefelsäure übergossen und in dem von Schneider angegebenen Apparate durch ½ Stunden erhitzt. Der Rückstand des Ballons zeigte im Marsh'schen Apparate kein Arsen mehr. Das Destillat sowohl des Vorlageballons als auch des Fläschchens, welches Wasser als vorgeschlagen enthielt, wurde im Wasserbade verdunstet. Weil der Rückstand noch organische Substanzen enthielt, so wurde selber mit verdünnter Chlorwasserstoff-Säure und chlorsaurem Kali bis zur Lösung gelinde

erwärmt, in die erwärmte verdünnte Flüssigkeit Schwefelwasserstoff-Gas geleitet, der gelbe Niederschlag der entstand, nach längerem Stehen auf einem Filter gesammelt, bei verstopften Filtertrichtern mit Ammoniakflüssigkeit digerirt, die Ammoniakflüssigkeit im Wasserbade abgedunstet, und weil mir die Menge des abgedampften Rückstandes für Schwefelarsen zu gross erschien, mit einigen Tropfen Schwefelsäure die organischen Substanzen verkohlt, getrocknet und der Rückstand mit Salpetersäure oxydirt. Hierauf wurde der ausgeschiedene Schwefel abfiltrirt. Die klare Flüssigkeit mit einer salmiakhältigen Ammoniakflüssigkeit bis zur deutlichen alkalischen Reaction versetzt, mittelst schwefelsaurer Bittererde die Arseniksäure als arseniksaure Bittererde Ammoniumoxyd gefällt; der Niederschlag nach längerem Stehen auf einem gewogenen Filter gesammelt, bei 100° C. getrocknet und gewogen gab nach Abzug des Filtrums:

8·12 Grm. arseniksaure Bittererde, Ammoniumoxyd.

Diese entsprechen nach der Berechnung 4·23 Grm. arseniger Säure:

9·51 Grm. arseniger Säure nahm ein das Mädchen,
4·23 „ erhielt ich durch die Analyse der Föralstoffe; somit sind:

5·28 Grm. durch Erbrechen und durch eine kleine Resorption durch den Urin entfernt worden.

Obwohl dies alles schon bekannt ist, so führte ich desswegen die Beobachtung des Krankheitsfalles und die dabei vorgenommenen chemischen Analysen um so ausführlicher durch, weil man in neuester Zeit die Wirksamkeit des Eisenoxyd-Hydrats nicht so hoch anschlägt, als es dasselbe verdient und es durch das Magnesiahydrat zu ersetzen glaubte.

Nun beginne ich mit einer anderen Reihe von Untersuchungen, die ich zur Lösung folgender Fragen einleitete:

1. Frage. Wann tritt das Arsen im Urin auf nach Einnahme eines Arsenpräparats und wie lange dauert seine Ausscheidung nach Aussetzung des Medicaments?
2. Frage. Lässt sich das Arsen bei endermatischer Anwendung nachweisen?
3. Frage. Wird das Arsen in den Knochen als dreibasiger arsensaurer Kalk länger zurückgehalten oder wie aus anderen Geweben ausgeschieden?

4. Frage. Findet sich das Arsen auch in Neugebilden, Schuppen bei Ekzem und Psoriasis?

Durch die Gefälligkeit meiner Herren Collegen, der Professoren Dr. Riegler und Rehaczek, konnte ich das reichhaltige Materiale des Gratzer Krankenhauses benützen, sowie die folgenden Krankenskizzen, welche mir durch die Güte des Herrn Secundarwundarztes Petri und Assistenten Dr. von Egger übergeben wurden.

Zur ersten Frage.

In einem Falle von Paraplegie gebrauchte man täglich zwölf Tropfen *Tinctura Fowleri*. Der erste Urin vier Stunden nach der ersten Einnahme entleert, lieferte einen deutlichen Spiegel, näher untersucht als Arsenspiegel sich bewährend.

Um mich zu überzeugen, ob das Arsen noch früher in Urin auftritt, benützte ich den nächsten Fall, wo *Tinctura Fowleri* gegeben wurde. Hier wurde der Urin eine Stunde nach der Einnahme von zwölf Tropfen *Tinctura Fowleri* mit dem Katheter genommen und ich bekam schon einen matten Anflug, der durch Zusammenjagen in die eng ausgezogene Röhre deutlich als Arsenspiegel und durch den Knoblauchgeruch sich als Arsen charakterisirte.

In einem anderen Falle von geheilter Syphilis, bei welchem gegenwärtig ein pleuritisches Exsudat besteht, wurde *Solutio Pearsonii* (die Unze dieser Flüssigkeit enthielt einen Gran arseniger Säure). Davon wurden um acht Uhr früh zehn Tropfen gegeben. Um zehn Uhr, also nach zwei Stunden, wurden schon Spuren von Arsen mittelst des Marshi'schen Apparates, im nächsten Urin ein etwas deutlicherer Anflug bemerkt, der durch Zusammenjagen als Arsenspiegel erkennbar war.

So wurden Urine in weiteren Fällen von *Carcinoma epiteliale*, *Carcinoma mammae*, von ekzematösen und mit Psoriasis behafteten und von syphilitischen Individuen untersucht, wo in der ersten oder zweiten Stunde, nach Einnahme des Arsenpräparates, das Arsen im selben nachgewiesen wurde.

Ich untersuchte ferner den Urin eines Mannes, den ich auf einer Excursion traf, der jeden zweiten Tag zwei Gran arsenige Säure nimmt (denn so viel wog die Dosis, die er mir gab und die er jeden zweiten Tag einnahm). Ich konnte das Arsen in zwei Unzen Urin, nachdem derselbe eingedampft wurde und mit Chlorwasserstoff-Säure und chlorsaurem Kali die organischen Substanzen zerstört

waren, schon durch Fällen mit Schwefelwasserstoff nachweisen. Da ich keine Urinmenge vom ganzen Tag bekam, die er mir schicken wollte, so hätte eine quantitative Ermittlung des Arsens keinen Anhaltspunkt gegeben, um nachzuweisen, wie sich die Menge des eingenommenen zum ausgeschiedenen Arsen verhalte, worüber ich bei erster Gelegenheit nähere Untersuchungen ausführen werde.

Machen wir einen Rückblick, so kann man nach Gebrauch von zehn Tropfen *Tinctura Fowleri pro dosi* eine Stunde nach der Einnahme den Urin arsenhältig finden.

Die Frage, wie lange man den Urin nach Aussetzung des Medicamentes noch arsenhältig findet, findet durch Nachstehendes seine Erledigung.

Nach Gebrauch von zehn Tropfen *Solutio Pearsonii* täglich durch eine Woche hindurch, fand ich nach Aussetzen des Medicaments am vierten Tage keinen deutlichen Arsenspiegel mehr. Bei Gebrauch von dreissig Tropfen *Tinctura Fowleri*, zwölf Tage hindurch, fand ich nach Aussetzung des Medicaments den letzten Spiegel am 15. Tage, und einmal bei täglichem Gebrauche von zwanzig Tropfen *Tinctura Fowleri* durch sechzehn Tage hindurch am 24. Tage den letzten deutlichen Nachweis von Arsen.

Eben so wie den Urin untersuchte ich auch den Speichel, nachdem das Medicament durch drei Tage ausgesetzt war, und fand in kleinen Mengen Speichel deutlich im Marsh'schen Apparate einmal am 15., einmal am 22. Tage noch das Arsen, wo im Urin am 16. und 24. Tage dasselbe verschwand.

Ich möchte nun nach einer Reihe von vierundzwanzig dergleichen Untersuchungen den Schluss ziehen, dass es keine bestimmte Frist für das letzte Auftreten des Arsens im Urin gibt, sich dasselbe nach der grösseren oder geringeren Dosis und längerer Dauer der Verabreichung richte, dasselbe, wie ich aus einer ferneren Untersuchung sehe, jedoch gänzlich ausgeschieden wird, nach Verabreichung von *Diureticis*, die Dauer der Abscheidung durch die grössere entleerte Urinmenge abgekürzt werde.

Zur zweiten Frage.

Bei Anwendung des Cosmi'schen Pulvers auf ein Fussgeschwür zeigte der Urin der ersten Stunde einen braungelben Anflug, den gewissenhaft einen Arsenspiegel zu nennen ich mir nicht traue, weil

ich die fernere Constatirung nicht vornehmen konnte, jedoch der Urin der folgenden Stunden gab mir deutliche Arsenspiegel. Ich wollte nun den Urin dieser Kranken länger untersuchen, bekam aber die nächsten Tage einen immer matter werdenden Anflug, vermuthlich war wegen der Schorfbildung die Resorption aufgehoben. Das Fussgeschwür heilte.

Zur dritten Frage: Untersuchung der Knochen auf ihren Arsengehalt.

Dass ich auch in den Knochen Arsen finden würde, zweifelte ich von vorneherein nicht, dass ich es wirklich fand, beweist folgender Fall:

Einer mit *Carcinoma mammae* behafteten Person, bei der die Operation nicht ausführbar war, wurden täglich fünf Tropfen *Tinctura Fowleri* durch längere Zeit im Ganzen zwei Drachmen ordinirt; drei Tage vor dem Tode wurde die letzte Dosis von fünf Tropfen angewendet.

Ich bekam einen Oberschenkelknochen von diesem Cadaver, denselben übergoss ich, nachdem er von allen Weichtheilen sorgfältig gereinigt, die Beinhaut abgeschabt war, mit concentrirter Salzsäure; nach dreitägiger Einwirkung bei gewöhnlicher Temperatur war der Knochen sammt Knorpel gelöst, diese dicke Flüssigkeit wurde mit Wasser verdünnt und im Schneider'schen Apparate destillirt; das Destillat im Marshi'schen Apparate untersucht, gab einen deutlichen Arsenspiegel.

Wie man nun in einer alten *Tinctura Fowleri* öfters Arsenik-säure statt arseniger Säure findet, so war es auch bei dieser Tinctur, welche dieses Individuum nahm, der Fall; es konnte daher das Arsen in diesem Falle wegen der Isomorphie der phosphorsauren mit den arseniksauren Salzen als dreibasischer arseniksaurer Kalk in den Knochen sich längere Zeit aufhalten.

Diese Idee drängte sich mir desshalb auf, weil ich bei der Analyse dieses Knochens mehrere grössere Arsenspiegel bekam, während das gleichzeitig untersuchte, sehr gefässreiche Medullarcarcinom der Brustdrüse von demselben Gewichte des Knochens nur einen kleinen Spiegel gab. Da jedoch das Arsen drei Tage vor dem Tode ausgesetzt war, so war dies kein geeigneter Fall; ich wünschte mir einen Knochen, wo ungefähr vier bis acht Wochen vor dem Tode das Arsen ausgesetzt worden wäre.

Da in Steiermark sehr viele Individuen theils aus Aberglauben, theils zur Kräftigung der Gesundheit das Arsen geniessen, so führte der Zufall so ein Individuum auf die Klinik des Herrn Professor Rehaczek in der Person einer 35jährigen Dienstmagd mit einer Gangrän des linken Unterschenkels behaftet.

Sie hatte früher im Dienste Pferde zu hüten und zu füttern und gab zwei Pferden täglich eine Handvoll Hüttenrauch.

Weil hier auf dem Lande der Aberglaube herrscht, dass, wenn die Pferde gedeihen sollen, auch der Fuhrmann Hüttenrauch geniessen muss, so nahm sie jeden zweiten Tag ein Kügelchen (das sie aus Hüttenrauch formte).

In Folge dessen erbrach sie sich häufig, bekam Bauchschmerzen und nach zweijährigem Gebrauche wurde das Erbrechen häufiger, — zugleich magerte sie ab.

Gegenwärtig hat sie eine trockene spröde, sich abschuppende Haut und einen auffallenden Schwund des ganzen Zellgewebes und wurde wegen obiger Gangrän des Unterschenkels am Oberschenkel amputirt.

Sie soll nach ihrer Aussage ungefähr acht bis zehn Wochen vor dieser Amputation mit der Einnahme des Hüttenrauchs ausgesetzt haben.

Ich analysirte zuerst die den Unterschenkel umgebenden Weichtheile nach obiger Methode und fand kein Arsen.

Ich analysirte die Unterschenkelknochen, nachdem ich sie nach 48stündigem Stehen und Auflösen mit concentrirter Salzsäure im Schneider'schen Apparate destillirte und fand keine Spur von Arsen im Destillate, nachdem ich dasselbe im Marsh'schen Apparate untersuchte.

Es müsste nun, wenn obige Ansicht die richtige wäre, der Stoffwechsel binnen dieser Zeit den arseniksauren Kalk gerade so ausgeschieden haben, sowie der phosphorsaure Kalk durch neue Anlagen ersetzt wird oder das Arsen wird aus den Knochen, sowie aus andern Gewebtheilen in derselben Zeit ausgeschieden. Es fehlt mir hier die Mittelstufe nämlich einen Knochen zu untersuchen, wo vier bis sechs Wochen früher die Einnahme des Arsens ausgesetzt wurde, welches ich bei vorkommender Gelegenheit näher untersuchen werde.

Zur vierten Frage?

Ich wies das Arsen in Schuppen bei Psoriasis und Ekzem nach, so wie auch in einem Brustdrüsencarcinom.

Weil bei diesen Krankheiten die *Tinctura Fowleri* häufig angewendet wird, so will ich hier nur sagen, dass die Psoriasis und das Carcinom sich dabei durchaus keiner Besserung erfreuten; das Ekzem war kein günstiger Fall um an ihm das Arsen als Heilmittel zu studiren, es wäre auch ohne Medicament durch blosse kalte Umschläge geheilt. Ich untersuchte die Schuppen auf folgende Weise: ich unterwarf sie, nachdem ich sie mit Salzsäure durch einige Stunden stehen liess, einer Destillation und untersuchte das Destillat im Marshi'schen Apparate und bekam immer einen Arsenspiegel, jedoch muss man etwas grössere Quantitäten Schuppen untersuchen.

Zum Schlusse füge ich noch einige Versuche über Resorption und Ausscheidung von Antimonialpräparaten hinzu:

Ein Patient mit Pneumonie bekam täglich einen Gran Brechweinstein.

Erste Einnahme um 2½ Uhr Nachmittags; erster Urin von sechs Uhr Nachmittags gab einen schwachen, die folgenden deutlichere Spiegel im Marshi'schen Apparate, welche bei gelindem Erwärmen oranggelb wurden, nachdem Schwefelwasserstoff darüber geleitet wurde und bei nachheriger Behandlung mit Chlorwasserstoffgas verschwanden.

Nachdem durch sechs Tage täglich ein Gran Brechweinstein angewendet wurde, verschwand bei dem Aussetzen des Medicaments am vierten Tage das Antimon aus dem Urin.

In einem Falle von chronischen Lungenkatarrh, wo fünffach Schwefelantimon (Goldschwefel) angewendet wurde, zeigte der Urin, im Marshi'schen Apparate untersucht, einen deutlichen Antimonspiegel; ein zweites — ein drittes Mal fand ich kein Antimon im Urin.

Weil nun der Goldschwefel in alkalischen Flüssigkeiten, in Antimonsäure und Schwefelkalium sich zerlegt, so wurde bei zwei andern Fällen noch kohlensaures Kali angewendet — bei welchen ich einigemal Antimon im Urin, mehreremal aber nicht fand.

Der *Kermes minerale* wurde beim Gebrauche von kohlensaurem Kali und auch ohne demselben immer im Urin nachgewiesen.

Ich bediente mich bei allen meinen Arbeiten der reinsten Reagentien so wie jedes Marshi'schen Apparates nur einmal.